

ORALA BIOFILMERS BETYDELSE FÖR INSJUKNANDE I VENTILATOR-ASSOCIERAD PNEUMONI

Mikael Huhta

Odontologiekandidat

Helsingfors 5.7.2018

Avhandling mikael.huhta@helsinki.fi

Handledare: MD, Specialist i klinisk mikrobiologi och oral mikrobiologi,
Hannamari Välimaa

HELSINGFORS UNIVERSITET

Medicinska fakulteten

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Medicinska fakulteten		Laitos – Institution – Department Medicum, avdelningen för virologi	
Tekijä – Författare – Author Mikael Arto Huhta			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Orala biofilmers betydelse för insjuknande i ventilator associerad pneumoni			
Oppiaine – Läroämne – Subject Odontologi-Mikrobiologi			
Työn laji – Arbetets art – Level Avhandling	Aika – Datum – Month and year 5.7.2018	Sivumäärä – Sidoantal - Number of pages 19+6	
<p>Tiivistelmä – Referat – Abstract</p> <p>Avhandlingen är en litteraturöversikt om insjuknandet i och preventionen av Ventilator-associerad pneumoni (VAP). Avhandlingen redovisar mekanismerna för insjuknandet och vilka metoder som är effektiva för prevention av VAP.</p> <p>Fokusen är på den orala mikrobfloras betydelse för insjuknande i VAP. Avhandlingens material är valt från relevanta artiklar och läroböcker.</p> <p>Prevalensen för VAP är hög (10%) och VAP är den vanligaste av de infektioner som uppkommer på sjukhus. VAP är en mycket allvarlig komplikation som märkbart ökar längden på vården, dödligheten och kostnaderna.</p> <p>Kolonisering av orala biofilmer av patogener är centrala för insjuknandet i VAP. Avlossad biofilm kan aspireras till lungorna och orsaka infektion. Biofilmen skyddar patogenerna mot immunförsvaret och antibiotikavården, vilket gör infektionen mycket svårskött. Orsaken till att de orala biofilmerna lätt koloniserar av patogener under intensivvården är försämrad oralhygien. Normala försvarsmekanismer i munnen och lungorna är också försämrade på grund av endotracheala tuben. Preventionen fokuserar på att hindra kolonisering av patogener och förflyttande av patogener ner till lungorna. För att minska koloniseringen används det antiseptiska ämnet klorhexidin och mekaniskt renande av munhålan. För att minska aspirering används bland annat förhöjning av sängens huvudända och subglottiskt sug.</p> <p>De preventiva åtgärderna räcker inte till för att förhindra alla infektioner, men ökad skolning och implementering av protokoll har visat sig vara effektiva sätt att sänka prevalensen betydligt. Nya preventiva metoder, som t.ex. silvertäckta endotracheala tuber, har gett lovande resultat i minskandet av mängden VAP- fall.</p>			
<p>Avainsanat – Nyckelord – Keywords</p> <p>Dental Plaque/microbiology*; Biofilms*; Pneumonia, Ventilator-Associated*/microbiology</p>			
<p>Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited</p> <p>Digitalt: E-thesis</p>			
<p>Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information</p>			

1 Inledning	1
2 Syfte	1
3 Metod	1
4 Ventilator-associerad pneumoni.....	2
4.1 Prevalens	2
4.2 Diagnos och Vård	2
4.3 Mikrobiologi	5
4.4 Orala biofilmer	9
4.5 VAP-orsakande biofilmer.....	10
4.6 Prevention	13
4.6.1 Orala preventiva åtgärder	15
4.6.2 Prevention av bakteriernas förflyttning till luftvägarna.....	17
4.7 Tidigare mikrobiologiska odlingar som hjälp till diagnos.....	18
5. Diskussion	19
Källor	22

1 Inledning

Ventilator-associerad pneumoni (VAP) är en mycket vanlig och allvarlig komplikation hos patienter som blir mekaniskt ventilerade. Den är en form av lunginfektion som uppkommit 48 timmar efter mekanisk ventilation påbörjats. Införande av en endotracheal tub och mekanisk ventilering är en livräddande åtgärd för patienten, men tyvärr orsakar åtgärden en märkbart ökad risk för pneumoni. Ingreppet sänker försvarsmekanismer och ger möjlighet för patogena bakterier att kolonisera munnen. Dessa kan sedan sprida sig ner till lungorna och orsaka VAP. VAP ökar märkbart längden, dödligheten och kostnaderna för vården.

2 Syfte

Studien söker en djupare insikt i hur VAP uppkommer. Att förstå etiologin gör det möjligt att hindra nya fall av VAP. Studien redogör för etiologin och orala mikrobfloras, speciellt munnens biofilmers betydelse vid insjuknande i VAP. Studien redovisar för nuvarande preventiva metoder och tar upp nya preventiva former som ännu kräver vidare undersökning.

3 Metod

Det gjordes en systematisk sökning under året 2017 i PubMed och Ovid Medline. Sedan valdes relevanta artiklar för arbetet. Första granskningen skedde som kontroll av rubriker av artiklar, därefter genomgång av sammanfattningen. De valda artiklarna är från åren 1999–2018. Tillgänglig fulltext var ett krav för att artikeln kunde inkluderas. Förutom sökning i databas

användes läroböcker och böcker som publicerats av Finska Läkarföreningen Duodecim. Böckerna är allmänt använda av finska läkare.

4 Ventilator-associerad pneumoni

4.1 Prevalens

Kritiskt sjuka patienter har försänkt immunitet och är under stor risk för infektion under vård på intensivvårdsavdelningen. En stor del, 16%, av intensivvårdsavdelningens patienter, får någon infektion under vården (1). Detta är nästan två gånger så ofta som på en vanlig bäddavdelning. Förekomsten av VAP beräknas vara ca 10% och har inte sjunkit under senaste årtionde. VAP är den allra vanligaste infektionen som uppstår på sjukhus och utgör 22% av alla infektioner som uppkommit på sjukhus (2) .

Mekanisk ventilering ökar märkbart risken för pneumoni. I det amerikanska uppföljningssystemet av intensivvårdsinfektioner (NNIS) konstateras att 86% av intensivens pneumonifall berodde på mekanisk ventilering. Prevalensen av VAP anges också ofta som VAP-fall per 1000 dagar mekanisk ventilation och är 5–15 beroende på källa. (1)

Förutom den höga prevalensen har VAP en hög mortalitet. Mortaliteten i VAP har visat sig vara i medeltal 13% (3). Risken är högre hos kirurgiska patienter och allvarligt sjuka. Längre vårdperiod leder till en högre mortalitet. Förutom ökad mortalitet förlänger infektionen vårdtiden och ökar vårdkostnaderna. (1)

4.2 Diagnos och Vård

Diagnosen för VAP är svår att fastställa. Preliminär diagnos görs på basen av kliniska fynd och diagnosen ställs med hjälp av bakterieodling. Flera faktorer

beaktas i fastställandet av diagnosen. De mest centrala kliniska fynden är förändringar i thorax röntgenbilden, försämrad syresättning, feber, purulenta tracheala sekret, leukocytos eller leukopeni. Andra kliniska fynd kan vara försämrad hemodynamik och förhöjning av CRP-värdet. Även om förändringar i thoraxbilden anses som en viktig del för diagnosen, är den relativt ospecifik. Att göra en VAP-diagnos är inte lätt, bara 2/3 av diagnoserna har visat sig vara rätta i jämförelse med obduktionsfynd. (1)

Olika redskap har framställts för att underlätta fastställandet av diagnosen, som tex CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score), men de är inte allmänt rekommenderade på grund av att CPIS sensitivitet 65% och specifitet 64% anses otillräckliga. Användning av CPIS skulle leda till onödig vård och fördröja en adekvat vård av VAP. (2)

För att fastställa VAP-diagnosen görs bakterieodlingar av endotracheala sekret och blod. Bakterieodlingen skall göras före administrering av antibiotika (4) . Sensitiviteten och specifiteten för bakterieodlingarna varierar mycket i olika undersökningar, men ett negativt fynd anses tillåtligt, förutom i fall där patienten fått tidigare antibiotikavård. (1)

Rekommendationen för non-invasiv hellre än invasiv metod motiveras med att det inte finns tydlig nytta av mer invasiva metoder. Dessutom är den non-invasiva metoden snabbare att utföra och det sker mindre komplikationer. (2) Eftersom bakterieodlingarna tar två dagar för att bli klara, påbörjas antibiotikavården genast efter det att de nödvändiga proven tagits. Vid val av antibiotika skall den mest sannolika infektionsorsakaren och den lokala resistens situationen beaktas. Dessutom måste patientens grundsjukdomar, eventuell immunosuppression, tidigare antibiotikavård, riskerna för multiresistenta bakterier och tidigare odlingssvar beaktas i valet. (1)

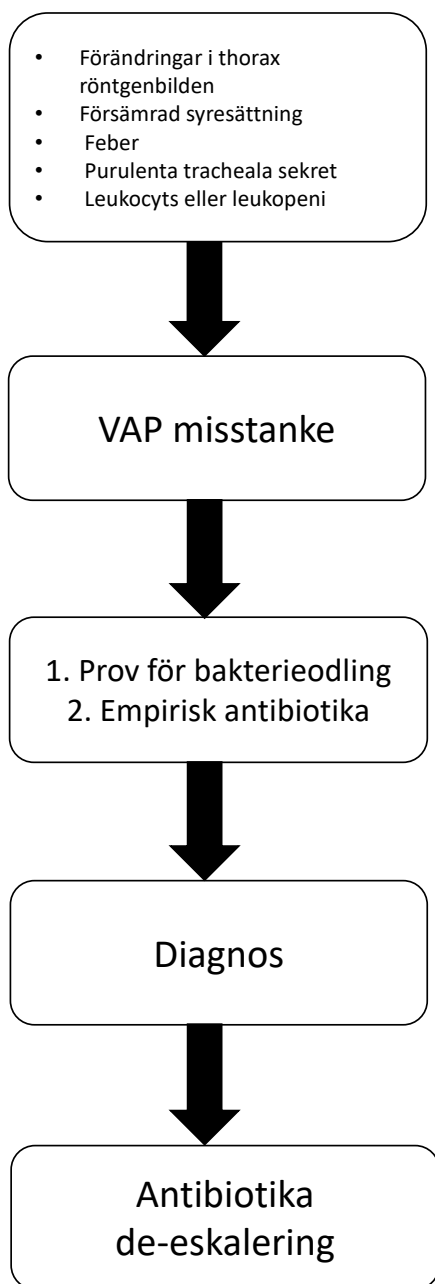


Bild 1. Schema för fastställning av diagnosen och vården av VAP.

Bild 1 visar olika stegen av vården och skeden för fastställande av VAP-diagnosen. Efter specificering av patogenen bör spektret av bakterier, som antibiotikan verkar mot, göras smalare under vården. Nyttan av den sk "de-escalation" anses vara bland annat minskning av antimikrobiell resistens, biverkningar och kostnader. (2)

Antibiotikavården rekommenderas vara 8 dagar lång. En längre antibiotikavårdstid ökar sidoeffekterna och vårdkostnaderna. En kortare antibiotikakur har inte visat sig öka risken för relaps av infektionen eller dödligheten. (2, 4)

4.3 Mikrobiologi

Intubering och mekanisk ventilering är en stor risk för pneumoni. Förflyttning av bakterier till lungorna sker gradvis. Det sker en initial kolonisering av bakterier i munnen, varefter bakterierna förflyttas till övre luftvägarna och till slut till lungorna. (5)

Bild 2 ger en översikt över etiologin och de faktorer som påverkar insjuknandet i VAP.

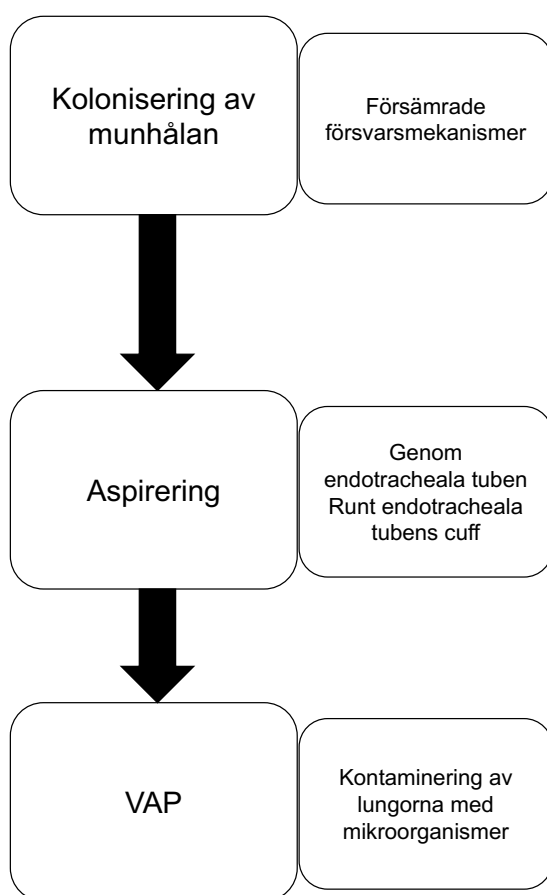


Bild 2 Schema för etiologin av VAP.

Faktorerna som påverkar koloniseringen av patogena bakterier är flera och de är kopplade till patientens grundsjukdomar, akuta insjuknandet och sjukhusomgivningen. (5)

Vid försämrad allmänhälsa, som akut insjuknande, kan också vanligen icke-patogena bakterier bli opportunistiska och orsaka infektion (1).

Försämrad oralvård ökar koloniseringen av VAP-relaterade bakterier. Olika grundsjukdomar påverkar möjligheten till god oral hälsa. Patienter med cystisk fibros, reumatoid artrit, personer som undergår cancervård och personer som lider av alkoholism har visat ha högre risk för kolonisering av VAP-relaterade patogener i munnen. Äldringar som behöver hjälp med den orala vården är också oftare koloniserade av möjliga VAP-patogener. (5)

Försämrad salivutsöndring är kopplad till ökad kolonisering av patogener som *Candida albicans* och olika aeroba och fakultativt anaeroba gram negativa stavar och gram positiva bakterier som *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Mediciner som reducerar salivutsöndringen är vanligen använda på intensivvårdsavdelningen. Salivets uppgift är bland annat att upprätthålla flera viktiga försvarsmekanismer i munnen. Salivet innehåller flera olika antimikrobiella ämnen, s.s. lysosomer och immunoglobuliner, ett pH-buffert-system som skyddar tänderna från syreproducerande bakterier och proteolytiska enzymer, vilka till exempel bryter ner fibronectin (en glykoprotein), som överproducerad ökar risken för kolonisering av aeroba och fakultativt anaeroba gram negativa bakterier i munnen. (5)

Mikrobiologin påverkas betydligt om patienten fått tidigare antimikrobiell vård. Exempelvis ökar risken för multiresistenta bakterier om patienten varit på sjukhus tidigare, fått antibiotika, något immunosuppresserande läkemedel, dialysvård eller om patienten har haft behov av långtidsvård före insjuknandet (1). Tidigare antibiotikavård påverkar också uppsättningen av de orala bakterierna. Det är t.ex. känt att doxycyklin ökar mängden enteriska stavar och stafylokocker i munnen tiofalt (5). Sjukhusvistelsen är också en riskfaktor för kolonisering av VAP-patogener. Bakterier förflyttar sig från patient till patient, från vårdare till patient och från olika redskap, s.s. endotracheala tuber och näs-mage sonder (5). Själva intuberingen kan också förflytta bakterier från munhålan till övre luftvägarna (6). Dessutom hindrar den endotrachiella tuben de normala försvarsmekanismerna, bland annat flimmerhårens funktion, hostandet och det cellmedierade försvaret (1). Förutom munhålan koloniserar slutligen inre och yttre lumen av den endotrachiella tuben, där det bildas en biofilm. Dessa biofilmer kan fungera som en reservoar för bakterier, och utgör på så sätt en källa för patogener. (7)

Mikrobflorans sammansättning förändras under intensivvården. Under de första dagarna sker kolonisering huvudsakligen av endogena bakterier. Med endogena bakterier anses bakterier som patienten redan har i sin normala

mikroflora före intagandet på sjukhuset. Ju längre vården pågår sker det en tydlig förändring av bakteriefloran. Bakterier från sjukhuset börjar också kolonisera luftvägarna. VAP kategoriseras därför ofta i tidig- och senform, enligt hur länge efter intuberingen infektionen påbörjat. Tidig VAP har skett under de första fyra dagarna av vården. Den sena formen därefter. Delningen har gjorts efter att man observerat att det finns typiska infektionsorsakare för dessa perioder. Den tidiga formen är allmänt ansedd kopplad till bättre prognos och mindre mängd av multiresistenta bakterier jämfört med den sena formen. Det är dock fullständigt möjligt att påträffa multiresistenta bakterier i den tidiga formen. (1, 8)

Typiska koloniserare och VAP- orsakare i den tidiga formen är bl.a. *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis* och *S. aureus*. Typiska koloniserare och infektionsorsakare för den sena formen av VAP är: *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Acinetobacter*-arter, enterobakterier och *Stenotrophomonas maltophilia*. *Legionella*-arter kan också vara möjliga patogener som orsakar penumonin. En del av infektionerna kan vara orsakade av flera olika bakterier. (1)

Kritiskt sjuka patienter har ofta försämrade svalg-funktioner (5, 9). Sväljandet och kräkreflexen är dämpade. Detta kan leda till ansamling av sekret ovanför intuberingstubens manschett, vilket ökar risken för aspirering märkbart. Med de försänkta funktionerna och en ökad exponering för patogener, ökar risken för pneumoni sexfaldigt (9). Det har konstaterats att hos en del av de patienter som tillfrisknat från VAP, finns kvar bakterier, som orsakade sjukdomen i orala biofilmen. Dessa kan senare orsaka en ny infektion. (10)

4.4 Orala biofilmer

Det finns över 700 olika bakterier i munnens mikrobflora (32, 33). Hela munnens yta är koloniserad av bakterier. Absolut största delen av bakterierna är goda eller t.o.m. essentiella för hälsan, bara en liten del är patogena. De olika bakterierna söker sig till sitt specifika område där de trivs: tandens yta, slemhinnor, kariesinfekterade områden etc. Majoriteten av bakterierna hittas inom biofilmer (plack). Bakterierna och organiska ämnen bildar tillsammans biofilmen. Inom biofilmen kommunicerar bakterier aktivt sinsemellan. De styr tillsammans biofilmens sammansättning. (11)

Plackbildningen kan inte hindras. Proteiner i salivet är en essentiell del av plackbildningen. Salivets glykoproteiner och prolin-rika proteiner bildar s.k. peliklar på ytan av tanden. Dessa peliklar gör initial adhesion av bakterier möjlig. (10)

Efter den initiala adhesionen fäster sig mera bakterier i biofilmen. Filmen växer med ökat antal bakterier och så kallad extracellulär polymerisk substans (EPS), vilken bildar den hårda delen av filmen, som utsöndras av bakterierna. Ju mer biofilmen växer med tiden, desto flera bakterier tar fäste i den. Bakteriearter känner igen polysackarid och protein med yt-reseptorer. Efter igenkänning kan bakterien fästa sig på ytan. När biofilmen växer bildas det flera porösa lager och vattenkanaler inom biofilmen. Genom kanalerna får bakterierna sin näring. Biofilmen är inte konstant utan växer och förändras med tiden. Bakteriearterna som hittas i biofilmen varierar under tillväxten och de proportionella mängderna av arterna ändras i plackets alla livskeden. (11)

I den s.k. mogna biofilmen kan det lossna spontant enskilda celler eller delar av biofilmen. Lossnandet är inte fullständigt slumpmässigt, utan koordinerat av bakterierna i biofilmen. Orsaker till lossnandet kunde vara en minskad mängd

näring för bakterier, vilket får bakterierna att signalera flyttning. Detta kunde ske aktivt av de lossnande bakterierna eller av andra bakterier som tävlar om näring inom biofilmen. Inom biofilmen pågår ständig tävling för överlevnad. Bakterierna tävlar sinsemellan om näring och bindingsställen. Bakterierna försöker aktivt förbättra sin position genom utsöndring av bacteriociner, styrandet av utsöndring av EPS och utsöndring av preoxider. En annan orsak för lossnandet av placket är också kroppens självförsvar, s.s. salivets avsköljande effekt. (11)

Med patogena biofilmer menas biofilmer som innehåller patogena bakterier. Vid försämrad oralhygien sker det en förändring av biofilmens konsistens.

4.5 VAP-orsakande biofilmer

Bakterierna i VAP har sitt ursprung i biofilmerna i munnen. Den patogena biofilmen fungerar som ett sorts reservoar från vilken bakterier kan lossna och orsaka infektion i lungorna. (7)

Förökad ansamling av biofilmer på slemhinnorna och tänderna i munnen ökar om den orala vården är otillräcklig. Omständigheterna hos en mekaniskt ventilerad patient är gynnsamma för tillväxten och diversifieringen av biofilmen. Biofilmen blir rikligare i antalet bakterier och i antalet bakteriearter. Sjukhusets biom och patientens eget biom koloniserar munnens biofilmer som på så sätt innehåller patogena bakterier. Ifall delar av biofilmen som innehåller patogener lossnar kan detta orsaka infektion i lungorna. Denna mekanism anses vara viktig för insjuknande i VAP. (5)

Vanligen koloniserar inte biofilmerna med respiratoriska patogener. Vissa patogena bakterier som *S. aureus* kan hittas hos friska personer, men är prevalenta hos bara 3%. *S. pneumoniae* saknas vanligen helt och hållet. (12)

Patienter intagna på sjukhus är känsligare för kolonisering av patogena bakterier. En försämrad oral vård ökar mängden patogena biofilmer. Det har observerats försämrad vård hos patienter på sjukhus, speciellt på intensivvårdsavdelningen. En orsak verkar vara att patienterna är betydligt beroende av personalens hjälp i sin tandvård (13). Detta märks till exempel hos äldre. 14,3% av äldre intagna på äldreboende var koloniserade av respiratoriska patogener (14). I studiens kontrollgrupp fanns inga koloniserade patienter.

Kolonisering av patogener i plack hos äldre verkar bero på tre olika mekanismer: försämrade orala immuniteten, minskning av normala bakteriefloran och mätning av orala biofilmerna (31). Kolonisering i plack av respiratoriska patogener verkar vara kopplad till ökad mängd pneumonifall. Dålig tandvård ökar mängden pneumonifall och en förbättrad oralvård förväntas minska pneumonifall hos riskgrupper, s.s. äldre och allvarligt sjuka patienter. Detta har observerats hos äldre som fick sina tänder professionellt rena. De hade mindre fall av allvarliga respiratoriska infektioner jämfört med kontrollgrupp. (15)

Under mekanisk ventilering sker en förändring i orala plackets uppsättning. Upp till en tredjedel av placket koloniserar med potentiella respiratoriska patogener bland annat *S. aureus* och *P. aeruginosa*. Dessa bakterier kan ofta vara resistanta för antibiotika. (10)

Mängden biofilmer ökade märkbart hos patienter på intensivvårdsavdelningen. Förutom ökad mängd biofilmer var 26% av patienterna koloniserade av respiratoriska patogener, s.s. *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *P. mirabilis*, *Serratia sp.*, *Escherichia coli*, *H. influenzae* och *S. pneumoniae*. Studien konstaterar också att den nuvarande orala vården inte är tillräcklig för att upprätthålla den orala hälsan. (13)

Aeroba patogener hittas i plack hos 40% av patienterna på intensivvårdsavdelningen. Mängden patogener i placket ökar under vården (16). Hos mekaniskt ventilerade patienter har det hittats bland annat respiratoriskt patogena bakterier *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* och *H. influenzae*. (12, 17)

Orsaken till förändringen av plackupsättningen är oklar, men kan delvis bero på endotracheala tuben, vilken påverkar plackets normala rensning, det normala salivflödet och orsakar torkande av slemhinnorna. Förutom endotracheala tubens påverkan, orsakar också vissa mediciner munnens torrhet genom att minska salivutsöndringen. (17, 7)

Biofilmens olika komponenter hindrar antibiotika att verka mot patogenerna. Inom placket blir bakterierna mera resistanta och eliminering av dem hindras (18). Celler kommunicerar effektivt med varandra med plasmider inom biofilmen, vilket leder till ökad antibiotikaresistens. Resistensen ökar påtagligt inom biofilmen i jämförelse med planktoniska celler, upp till 1000 – 1500 faldigt. Studier visar att biofilmer kräver högre koncentration av antibiotika för att fungera. Graden av resistens beror på flera faktorer, vilken antibiotika som används och vilka bakterier som bildat biofilmen. Kroppen har också svårt att bota infektioner som är orsakade av biofilmer. Barriären som bildats av biofilmen gör att bakterier detekteras sämre av immunförsvaret. (11) Ifall placket infekterar lungorna är de mycket svårskötta, eftersom bakterierna är skyddade av placket (10) .

Efter borttagning av endotracheala tuben (ex-tubering) börjar en gradvis dekolonisering av främmande bakterier (17). Den normala bakteriefloran återställs småningom. I största delen av fallen dekoloniserar placket från patogenerna helt och hållet efter extubering (12, 10). En del blir bärare. Bärarna har då en större risk att senare under vården få lunginflammation. (10)

Bevis för att biofilmerna kunde vara en reservoar finns i flera studier. Olika metoder har använts och de har visat samandet. Samma bakterier hittas i orala biofilmen och i lungorna under infektion. Tungans biofilmer och tracheala aspireringsrörarnas sammansättning har jämförts och man hittade samma patogener i båda. De kända VAP-orsakarna *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* and *P. aeruginosa* hittades i biofilmerna hos mekaniskt ventilerade patienter (18). Dessutom fanns ofta samma patogener i saliv, plack och tracheala aspirat (15). Det har också hittats liknande microbiomer i plack, endotracheala tubens biofilm och non-directed bronchial lavages (NBLs) (12) . Förutom att samma arter hittats, har man också påträffat genetiskt lika bakterier i plack och i tracheala aspirat (19).

4.6 Prevention

Det har implementerats flera olika metoder för att minska mängden VAP-fall och nya metoder undersöks konstant. Åtgärderna försöker direkt påverka bildningen av biofilm, biofilmernas kolonisering av patogener och förflyttningen av dessa till luftvägarna.

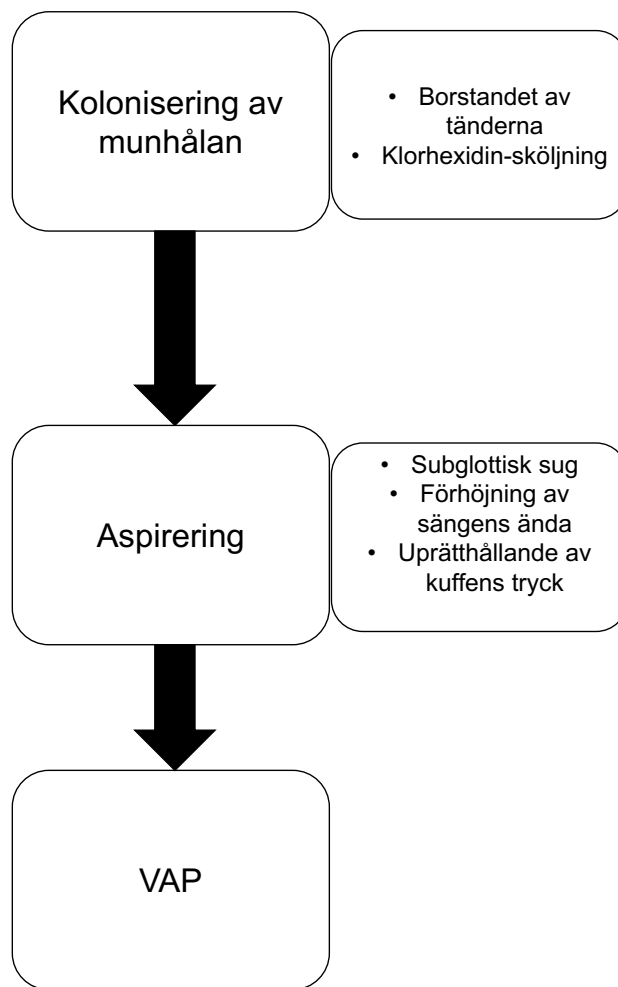


Bild 3: Preventiva metoder för VAP.

I Bild 3 ser man var de olika preventiva metoderna verkar. En del av åtgärderna försöker minska koloniseringen av patogener i biofilmerna, medan andra försöker minska på mängden aspireringar till lungorna.

Skolning av personal för prevention har visats sig mycket viktigt. Med lyckad implementering av så kallad "care-bundle", minskar mängden VAP-fall avsevärt. Aktiv skolning av personalen och implementering av flera olika preventiva metoder är av yttersta vikt (20, 22). Lyckad implementering av nya protokoll minskar mängden VAP-fall och reducerar tydligt de sammanlagda kostnaderna för vårdavdelningen (21, 22).

4.6.1 Orala preventiva åtgärder

Kritiskt sjuka patienters munhygien försämras snabbt under vårdperioden på en intensivvårdssavdelning. De ökade biofilmerna blir lätt koloniserade av patogener som kan förflytta sig till lungorna. För att minska mängden biofilmer och patogener får patienterna regelbunden munvård. (23)

Som antiseptiska ämnen för så kallad oral dekontaminering används klorhexidin lösning (24). Den orala vården med klorhexidin minskar effektivt risken för VAP, från 25% till 19%. Det saknas bevis för att mekaniskt renande av tänderna med klorhexidin i syfte att minska antalet VAP-fall är bättre än enbart klorhexidin lösning. (23)

Orala biofilmer är resistent för kemiska antiseptiska ämnen. Ju äldre placket är desto sämre är dessa ämnen i att hindra tillväxten och förstöra bakterierna. Mekaniskt avlägsnande av bildande biofilmen anses därför nödvändigt. Att öka koncentrationen av ämnen är inte till nytta, då det skulle rubba den naturliga balansen i mikrofloran alltför mycket. (25)

Klorhexidin-lösningen binder sig till slemhinnorna och frigörs under flera timmar i en bakteriostatisk koncentration. I de bakteriostatiska koncentrationerna hindrar lösningen flera olika funktioner i bakteriers metabolism och leder så till att mängden bakterier inte ökar. Klorhexidin verkar mot flera olika organismer, s.s. jäst, svampar och flera gram-positiva och gram-negativa bakterier. (27) Effektivast är klorhexidin mot gram-positiva fakultiva bakterier, medan effekten mot gram-negativa är lägre (28).

Bakterierna som finns inom en biofilm är effektivt skyddade mot antiseptiska ämnen. Ju äldre en biofilm är desto sämre fungerar klorhexidin. Det behövs högre koncentration för eliminering av bakterierna inne i biofilmen (27). Klorhexidin fäster sig till cellmembraner med elektrostatiske interaktioner. En

biofilm hindrar interaktionerna mellan cellmembranen och klorhexidin. Hur effektivt klorhexidin penetrerar biofilmen beror mycket på biofilmens uppsättning, vilka bakterier som har bildat biofilmen. (29)

Klorhexidin rekommenderas inte för långtidsanvändning eftersom den färgar tänderna, rubbar den orala mikrobfloras balans och kan möjligen bilda resistenta bakterier. Förändringar i mikrobfloran kan leda till ökning av mer patogena bakterier. (27) Klorhexidinkänsliga bakteriers mängd minskar i biofilmen och mindre känsligas andel växer (28).

Dekontaminering av de övre luftvägarna och matspjälkningskanal har också använts som metod för prevention. I Selective digestive tract decontamination (SDD) administreras antibiotika oralt för att påverka GI-kanalens bakterieflora. Denna teknik har visat sig minska mortaliteten något. Trots detta kan metoden inte rekommenderas på grund av att den kan orsaka en ökning i antalet resistenta bakterier. (24)

Ett exempel på vårddirektiv: Den orala vården är utförd av sjukskötare på intensivavdelningen. Vården utförs med 2-4 timmars mellanrum av två sjukskötare. Den orala dekontamineringen och avlägsnandet av biofilm sker genom borstning av tänderna och endotrachiella tuben med tandborste som doppats i klorhexidin lösning (0,12-0,2% lösning). Slemhinnor och tunga putsas med en superlon pinne som doppats i klorhexidin lösning. Slemhinnorna och läpparna fuktas efter putsandet. (30)

4.6.2 Prevention av bakteriernas förflyttning till luftvägarna

Förutom att den orala vården förbättras, minimeras tiden för mekanisk ventilering, eftersom den tid patienten är mekaniskt ventilerad har konstaterats utgöra en direkt riskfaktor för VAP. Daglig evaluering gällande möjlighet till ex-tubering rekommenderas. På grund av aspireringsrisk är re-intubering en stor riskfaktor för VAP. Innan ex-tubering utförs, skall nytta och risker evalueras noga. (24)

Den noninvasiva ventilationmetoden, s.k. Non-invasive positive pressure ventilation (NPPV), minskar signifikant risken för VAP och också dödligheten. Det rekommenderas att, om möjligt, NPPV används istället för endotracheal intubering. (24)

Tidig tracheostomering har inte visat sig nyttig i preventionen av VAP. Detta är strider emot tidigare uppfattningar. Tidig tracheostomering visar inte signifikant minskning i mortaliteten, incidensen av VAP eller i tiden för mekanisk ventilering. (24)

Subglottiskt sug genom endotrachiella-tuben ovanför manchetten har visat lovande resultat. Den minskar mängden mikroaspireringar. Detta har upptäckts minska incidensen för VAP och förlängt tiden till VAP-fallet, dessutom förkortas tiden för mekanisk ventilering och sjukhusvistelsetiden. Mortaliteten har dock inte visat sig sjunka vid användningen av subglottiskt sug. (24)

Förhöjning av sängens huvudända till 30 grader och aktivt upprätthållande av kuffens tryck rekommenderas för att det minskar risken för aspiration av magsäckinnehåll. Patienter som har huvudändan höjd endast 10 grader har högre risk för aspirering. (24)

Silvertäckta endotrachiella tuber har bevisats minska och fördröja VAP. De har inte ännu bevisats minska mortaliteten, tiden för mekanisk ventilation eller sjukhusvistelsetiden. Detta kräver ännu vidare undersökning. (24)

Patogener skall hindras från att spridas. Detta har bevisats vara en viktig del i uppkommandet av infektioner på sjukhus. Skolning, handhygien, skyddskläder och protokoll för mikrobiologisk övervakning är alla viktiga faktorer för att minska spridningen av patogener. (24)

4.7 Tidigare mikrobiologiska odlingar som hjälp till diagnos

Eftersom fastställandet av patogen tar ett par dagar har det föreslagits att en tidigare gjord endotrachiell bakterie-odling (ETA-odling) kunde detektera infektionsorsakaren (9). Undersökningarna har gett mycket varierande rekommendationer. Studier visar att en koncentrerings på multiresistenta patogener kunde leda till bättre vård. (26)

I en kort översikt av tidigare gjord forskning konstaterades, att sensitiviteten för att hitta VAP-orsakande patogen i tidigare gjorda ETA-odlingar varierade mellan 33–83%. Studien konstaterade att provens spesifitet ökade när provet tagits nära fastställandet av VAP-diagnosen. Om multiresistenta patogener var allmänt förekommande på vårdavdelningen, kunde möjligen ETA-odlingar tas rutinmässigt. Denna strategi kunde möjligen leda till användning av färre bredspektriga antibiotika och minska möjligheten att nya multiresistenta patogener bildas. (9)

I en systematisk översikt "Value of lower respiratory tract surveillance cultures to predict bacterial pathogens in ventilator-associated pneumonia: systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis" (26) granskades möjligheten att rutinmässiga bakterieodlingar av nedre luftvägarna kunde förbättra vården av VAP.

Studien konstaterar att ifall bakterieodlingen inte innehåller multiresistenta bakterier är det högst möjligt att infektionen inte är orsakad av dem, <10% möjlighet. I jämförelse med att följa färdigt bestämda vårdalternativ, rutinmässiga bakterieodlingar har varit kopplade till minskad användning av antibiotika. Ifall multiresistenta bakterier hittats i bakterieodlingarna är dessa med 75-82% säkerhet infektionsorsakaren. Studien konstaterar att passliga intervallet för att ta bakterieodlingar är två gånger i veckan, eftersom prov tagna tre gånger i veckan inte gav bättre resultat. Detta kunde bero på att prov tagna två gånger i veckan redan hade hög specifitet på 96%. I bestämmandet av antibiotikavård skall endast den senaste bakterieodlingen beaktas. Studien påpekar att frekvensen och speciellt det maximala tidsintervallet för bakterieodlingarna ännu måste undersökas vidare. (26)

5. Diskussion

VAP är en plackmedierad sjukdom och preventionen skall fokusera på kontroll av biofilmer. Nuvarande implementerade tekniker är måttligt effektiva. Klorhexidin har visat sig vara rätt så effektiv i att minska VAP-fallen, från 25 till 19 % (23). Silvertäckta endotracheala tuber, vilka minskar biofilmens mängd i endotracheala tuben, har upptäckts vara effektiva, men kräver ännu ytterligare forskning (24) .

Mekaniskt borstande av tänderna har inte påvisats minska mängden VAP-fall (23). Det är överraskande att borstandet av tänderna inte visat sig påverka mängden VAP-fall. Detta kunde bero på att avlägsnandet av biofilmen är mycket svårt hos intuberade patienter. Endotracheala tuben kan göra det svårt att borsta tänderna. Den nuvarande orala vården av mekaniskt ventilerade patienter är inte tillräcklig för att upprätthålla god oral hygien (13). Hos mekaniskt ventilerade patienter är munnens normala funktioner nedsatta (1). Det normala salivflödet kan vara minskat på grund av medicineringen och

öppen mun gör slemhinnorna torra (17). Dessutom stimuleras utsöndringen av saliv inte genom tuggande av mat. Bättre skolning kunde förbättra den orala vården.

Studier visar att plackretention och mognandet av biofilmen gör det möjligt för kolonisering av patogener. Ju friare biofilmen kan växa desto oftare påträffas patogena biofilmer (13, 16). Genom att koncentrera vården till ställen där det vanligen finns plackretention kunde kanske kvaliteten av munvården påverkas. Användning av eltandborste borde också undersökas vidare. Eltandborsten kunde underlätta vården, eftersom den är mindre och kan komma åt ställen som inte går att rengöra med manual tandborstning.

Placket verkar koloniserars först av endogena patogener och senare av patogener som finns i sjukhuset biom. Denna trend har varit länge känd och infektionerna är delade i tidiga och sena former av VAP (1). Den underliggande mekanismen hur koloniseringen sker borde undersökas vidare. Detta är en mycket svår uppgift, eftersom oralamikrobiomet vanligen innehåller flera hundra olika arter (11). Igenkännandet av vilka bakterier som faciliterar fästandet av patogener kunde vara nyckeln för att hindra koloniseringen av patogena bakterier.

Det har också visats att äldre - vilka är en riskgrupp för lunginfektioner - som har fått regelbunden professionell munvård är mera sällan koloniserade av respiratoriska patogener och har mindre risk för pneumoni (15). Äldre med bristande oral vård har oftare lunginfektioner och är oftare koloniserade av respiratoriska patogener. Därför borde adekvat oralhälsa fås åt patienter som inte kan själva sköta sin orala vård.

Motstridigheten i att borstandet av tänderna inte minskar mängden av VAP-fall kunde motiveras med att patogenernas ursprung inte i munhålan. Trots detta har flera studier visat kopplingen mellan koloniserad plack och VAP-infektionsorsakare. Arterna är ofta genetiskt lika. (18, 16, 12, 19)

Vidare undersökningar kunde göras med interventioner där tandvården utfördes av tandläkare eller munhygienister.

Eftersom nuvarande metoder för att hindra biofilmtillväxten inte är tillräckliga borde det poängteras att tidig ex-tubering och användning av alternativa ventilationmetoder, s.s. NPPV skulle användas ifall möjligt. Re-intubering är en riskfaktor för nya fall av VAP och därför måste ex-tuberingen övervägas noga. (24)

Kolonisering av patogena bakterier är en riskfaktor för infektion. Den leder inte alltid till infektion, men kan varna för kommande infektion. Odling av orala placket är inte effektivt, men tracheala aspirat kan användas för att välja antibiotika, ifall samplet tagits inom ett par dagar före VAP-diagnosen. Rutinmässiga bakteriodlingar är inte fullständigt pålitliga, men ifall multiresistenta bakterier påträffas är de med 75-82% säkerhet infektionsorsakaren. Om bakterieodlingen inte innehåller multiresistenta bakterier är den högst sannolikt inte infektionsorsakaren. (26, 9) Med hjälp av odlingar, kan man undvika onödig användning av för bredspektrade antibiotika.

Källor

- (1) Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen A, Meri S, Vaara M.
Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet. Helsinki: Duodecim; 2011.
- (2) Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016 September 01;63(5):e61-e111.
- (3) Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013 August 01;13(8):665-671.
- (4) Karlsson S, Ala-Kokko T, Pettilä V, Tallgren M, Valtanen M, Piispa S, et al. Tehohoito-opas. 5, uudistettu painos ed. Helsinki; Tallinna: Duodecim; Printon; 2017.
- (5) Brennan MT, Bahrani-Mougeot F, Fox PC, Kennedy TP, Hopkins S, Boucher RC, et al. The role of oral microbial colonization in ventilator-associated pneumonia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004 December 01;98(6):665-672.
- (6) de Carvalho Baptista, I M, Martinho FC, Nascimento GG, da Rocha Santos, C E, Prado RFD, Valera MC. Colonization of oropharynx and lower respiratory tract in critical patients: Risk of ventilator-associated pneumonia. *Arch Oral Biol* 2018 January 01;85:64-69.
- (7) El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Okada M, Zambon J, Aquilina A, et al. Colonization of dental plaques: a reservoir of respiratory pathogens for hospital-acquired pneumonia in institutionalized elders. *Chest* 2004 November 01;126(5):1575-1582.
- (8) Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, Qin Z, Fisher AC, Nicholson SC. Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respir Care* 2013 July 01;58(7):1220-1225.

- (9) Luna CM, Bledel I, Raimondi A. The role of surveillance cultures in guiding ventilator-associated pneumonia therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2014 April 01;27(2):184-193.
- (10) Sands KM, Wilson MJ, Lewis MAO, Wise MP, Palmer N, Hayes AJ, et al. Respiratory pathogen colonization of dental plaque, the lower airways, and endotracheal tube biofilms during mechanical ventilation. *J Crit Care* 2017 February 01;37:30-37.
- (11) Huang R, - LM, - GR. Bacterial interactions in dental biofilm. *Virulence*.2011 Sep-Oct;2(5):435-44.doi: 10.4161/viru.2.5.16140.Epub 2011 Sep 1. 2011 - Sep-Oct.
- (12) Marino PJ, Wise MP, Smith A, Marchesi JR, Riggio MP, Lewis MAO, et al. Community analysis of dental plaque and endotracheal tube biofilms from mechanically ventilated patients. *J Crit Care* 2017 June 01;39:149-155.
- (13) Sachdev M, - RD, - BD, - RJ, - BG, - NJ, et al. Changes in dental plaque following hospitalisation in a critical care unit: an observational study. *Crit Care*.2013 Sep 4;17(5):R189.doi: 10.1186/cc12878. 2013 - Sep 04.
- (14) Russell SL, Boylan RJ, Kaslick RS, Scannapieco FA, Katz RV. Respiratory pathogen colonization of the dental plaque of institutionalized elders. *Spec Care Dentist* 1999 June 01;19(3):128-134.
- (15) Adachi M, - IK, - AS, - OK. Professional oral health care by dental hygienists reduced respiratory infections in elderly persons requiring nursing care. *Int J Dent Hyg*.2007 May;5(2):69-74. 2007 - May.
- (16) Fourrier F, - DB, - BH, - RM, - CC. Colonization of dental plaque: a source of nosocomial infections in intensive care unit patients. *Crit Care Med*.1998 Feb;26(2):301-8. 1998 - Feb.
- (17) Sands KM, Twigg JA, Lewis MA, Wise MP, Marchesi JR, Smith A, et al. Microbial profiling of dental plaque from mechanically ventilated patients. *J Med Microbiol* 2016 February 01;65(2):147-159.
- (18) Souza L, - MV, - CA, - CR, - LS, - LF. Association between pathogens from tracheal aspirate and oral biofilm of patients on mechanical ventilation. - *Braz Oral Res*.2017 Jun 5;31:e38.doi: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0038. 2017 - Jun 05.

- (19) Heo SM, Haase EM, Lesse AJ, Gill SR, Scannapieco FA. Genetic relationships between respiratory pathogens isolated from dental plaque and bronchoalveolar lavage fluid from patients in the intensive care unit undergoing mechanical ventilation. *Clin Infect Dis* 2008 December 15;47(12):1562-1570.
- (20) Kao CC, Chiang HT, Chen CY, Hung CT, Chen YC, Su LH, et al. National bundle care program implementation to reduce ventilator-associated pneumonia in intensive care units in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2017 December 01.
- (21) Ory J, Mourgues C, Raybaud E, Chabanne R, Jourdy JC, Belard F, et al. Cost assessment of a new oral care program in the intensive care unit to prevent ventilator-associated pneumonia. *Clin Oral Investig* 2017 November 30.
- (22) Ory J, Raybaud E, Chabanne R, Cosserant B, Faure JS, Guerin R, et al. Comparative study of 2 oral care protocols in intensive care units. *Am J Infect Control* 2017 March 01;45(3):245-250.
- (23) Hua F, - XH, - WH, - FS, - ZQ, - LC. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*.2016 Oct 25;10:CD008367. 2016 - Oct 25.
- (24) Keyt H, Faverio P, Restrepo MI. Prevention of ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a review of the clinically relevant recent advancements. *Indian J Med Res* 2014 June 01;139(6):814-821.
- (25) Marsh PD. Controlling the oral biofilm with antimicrobials. *J Dent* 2010 June 01;38 Suppl 1:S11-5.
- (26) Brusselaers, N., Labeau, S., Vogelaers, D., & Blot, S. (2013). Value of lower respiratory tract surveillance cultures to predict bacterial pathogens in ventilator-associated pneumonia: Systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 39(3), 365-375.
- (27) Marsh, P., & Martin, M. (2009). *Oral microbiology* (5th ed.). Edinburgh ;New York: Churchill Livingstone/Elsevier.
- (28) McBain, A. J., Bartolo, R. G., Catrenich, C. E., Charbonneau, D., Ledder,

- R. G., & Gilbert, P. (2003). Effects of a chlorhexidine gluconate-containing mouthwash on the vitality and antimicrobial susceptibility of in vitro oral bacterial ecosystems. *Applied and Environmental Microbiology*, 69(8), 4770-4776.
- (29) Bonez, P. C., Dos Santos Alves, C F, Dalmolin, T. V., Agertt, V. A., Mizdal, C. R., Flores Vda, C., et al. (2013). Chlorhexidine activity against bacterial biofilms. *American Journal of Infection Control*, 41(12), e119-22.
- (30) Aarnio, A. (2012). In Anni Knutar, et al (Ed.), Puhdas suu:opas henkilökunnalle tehohoitopotilaan suun hoitoon
- (31) Tada, A., & Hanada, N. (2010). Opportunistic respiratory pathogens in the oral cavity of the elderly. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 60(1), 1-17
- (32) Dewhirst, F. E., Chen, T., Izard, J., Paster, B. J., Tanner, A. C., Yu, W. H., et al. (2010). The human oral microbiome. *Journal of Bacteriology*, 192(19), 5002-5017.
- (33) Human Oral Microbiome Database (HOMD). 2018.
Available at: <http://www.homd.org>. Accessed April, 2018.